ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1951 N° 21

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HIRUDINOTHERAPIE DANS LES MALADIES ALLERGIQUES

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1951
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

GILBERT SAUVAJON

Né le 4 Décembre 1926 à Baudres (Indre)

JURY — Président: M. VINCENT, *Professeur à la Faculté de Médecine.*
Assesseurs — M. DARRASPEN, *Professeur à l'École Vétérinaire.*
M. BRIZARD, *Professeur à l'École Vétérinaire.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE
—
1951

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DE

DE L'HIRUDINOTHERAPIE

DANS LES MALADIES ALLERGIQUES

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1951 N° 21

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HIRUDINOTHERAPIE DANS LES MALADIES ALLERGIQUES

THÈSE

pour le doctorat vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Avril 1951
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

GILBERT SAUVAJON

Né le 4 Décembre 1926 à Baudres (Indre)

JURY
- Président: M. VINCENT, *Professeur à la Faculté de Médecine.*
- Assesseurs:
  - M. DARRASPEN, *Professeur à l'École Vétérinaire.*
  - M. BRIZARD, *Professeur à l'École Vétérinaire.*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE
—
1951

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
Directeur honoraire	MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique, Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.
Physiologie	LABOUCHE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

R.UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON GRAND-PERE

A MES PARENTS

A MES SŒURS, A MA MARRAINE

Faible témoignage de reconnaissance et d'affection.

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VINCENT

de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRIZARD

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Dont les conseils éclairés nous ont guidé dans notre travail.
Avec toute notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'honneur

Que nous remercions de sa bienveillante attention.
Témoignages de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur FLORIO

Chef de Travaux Agrégé de Pathologie médicale
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre profonde reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a témoigné durant nos études.

A Monsieur le Docteur LABOUCHE

Chef de Travaux
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

A qui nous devons d'avoir pu réaliser une partie de ce travail.
Avec toute notre sympathie.

A TOUS NOS MAITRES DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

A Monsieur le Docteur MARCILLAUD

Vétérinaire

Qui a bien voulu guider les premiers pas de notre activité professionnelle.
Amical hommage.

INTRODUCTION

Au terme de notre troisième année d'études à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, Monsieur l'Agrégé FLORIO *nous proposa pour sujet de thèse : « Contribution à l'étude de l'Hirudinothérapie dans les maladies allergiques ». Durant les mois qui suivirent, il ne cessa pas de nous guider dans l'élaboration de ce travail.*

Nous le prions de bien vouloir accepter nos vifs remerciements pour les conseils qu'il nous a prodigués et les documents personnels qu'il a bien voulu mettre à notre disposition.

Qu'il nous soit également permis d'exprimer notre gratitude à Monsieur le Professeur DARRASPEN *pour la bienveillante sollicitude qu'il nous a témoignée durant nos études, à Monsieur le Professeur* BRIZARD *pour ses encouragements et ses conseils éclairés, à Monsieur le Professeur* BRUNAUD *pour l'agréable accueil qu'il nous a réservé dans son laboratoire.*

Nous avons tenté de rechercher la valeur thérapeutique de l'extrait de sangsue pour les maladies où l'histamine entrait en jeu. Nous avons pu, en différentes occasions, apprécier l'effet de ce médicament comparativement à l'action des anti-histaminiques connus, notamment, le Phénergan.

Lorsque l'expérience clinique nous eut procuré quelques réstutats encourageants, nous avons essayé d'envisager le mode d'action du produit hirudiné.

Nous dirons donc un mot de l'histamine et des antihistaminiques de synthèse. Nous exposerons ensuite, les propriétés physiologiques et pharmacodynamiques de l'extrait de sangsue, ainsi que les observations cliniques que nous avons pu relever.

I. - L'HISTAMINE

A. - Généralités.

L'histamine, découverte en 1909 par Barger, Dale et Kurtscher a pris depuis cette date, une importance sans cesse grandissante en pathologie.

Elle existe dans les tissus animaux et végétaux. Dans le règne végétal, on la trouve dans l'ergot de seigle, le café, le soja, dans certains champignons inférieurs et levures. Dans le règne animal, elle est présente au niveau de tous les tissus et organes. C'est dans le poumon, le rein et le foie que son taux est le plus élevé. Ce taux demeure relativement fixe dans le sang pour une espèce donnée (17 γ 5 à 35 γ chez le cheval ; 20 à 40 γ chez le chat ; 40 à 70 γ chez le chien). On la trouve sous forme active dans le plasma et sous forme passive dans les globules, les hématies fixant la presque totalité de l'histamine globulaire.

La production de cette base aminée se fait de manière continue au niveau des différents tissus et parenchymes. Le muscle qui travaille, le cœur en contraction

produisent de l'histamine. Au niveau du pancréas, du foie et surtout du rein, une décarboxylase transforme l'histidine en histamine qui passe dans le sang et dans l'urine. L'histaminogénèse d'origine exogène mérite également d'être considérée. Certains aliments azotés apportent l'histidine qui est libérée au cours de la digestion et transformée par de nombreux microbes qui réalisent la décarboxylation. Les œufs, la viande faisandée, la chair de thon sont dits pour cette raison « aliments histaminophores ». Le passage dans le torrent sanguin se réalise de façon massive si la muqueuse intestinale est lésée ou si l'histaminase, diastase inactivante de l'histamine, est elle-même inactivée par la putrescine.

Cette histaminase, présente dans l'organisme, assure une histaminolyse continue. Le processus, actuellement bien connu consiste en une désamination oxydative avec libération d'ammoniaque. L'enzyme spécifique agit surtout au niveau des organes riches en histamine et dans le sang. Ce pouvoir histaminolytique du sang est variable. Il est accru au cours de la gestation et atteint son maximum dans les heures qui précèdent la mise-bas. Cette destruction quasi-totale s'oppose à la vaso-dilatation et aux hémorragies du part. Indépendamment de l'histaminolyse, l'organisme neutralise en partie l'histamine par l'adrénaline (Feldberg). Enfin, l'urine élimine une partie de la base aminée sous forme atoxique habituellement. On a pu exceptionnellement constater de l'histaminurie chez les femmes enceintes. Enfin, les sujets atteints d'affections anaphylactoïdes peuvent excréter l'histamine par leur suc gastrique et leurs crachats.

B. - PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES.

L'injection parentérale, à dose convenable, détermine l'apparition d'un ensemble de symptômes que l'on appelle choc histaminique. Les effets sont plus ou moins rapides et violents suivant la voie empruntée : la voie veineuse est la plus sûre. La sensibilité est également variable suivant l'espèce considérée. BARONE préconise l'injection intra-veineuse à raison de 1 mg. pour 10 kg. de poids vif chez le chien. Enfin, quelque soit l'espèce, on retrouve toujours la précocité, la brutalité d'apparition et l'évolution rapide des troubles.

Le chien se singularise par des secousses musculaires, une salivation abondante et une hypotension très marquée, particulièrement nette à la première minute.

Le cheval présente au bout de 15 secondes, une agitation désordonnée qu'accompagne une dyspnée impressionnante. Il a les muqueuses cyanosées ; la sueur couvre bientôt son corps ; il défèque abondamment et sa vessie se vide. La dyspnée fait rapidement place à la polypnée avec soubresaut inspiratoire et expiratoire. La chute de la pression sanguine se fait en deux temps avec une brève remontée à la normale dûe à une augmentation transitoire de l'amplitude des battements cardiaques.

Chez le bœuf, les manifestations extérieures sont moins spectaculaires. On observe notamment une courte période d'apnée à laquelle fait suite une respiration courte, accélérée. La défécation et la miction sont immédiates. La chute de pression artérielle se fait en deux temps.

A côté du choc histaminique, il est utile de considérer les autres propriétés pharmacologiques de l'histamine. C'est un puissant excitant de la fibre musculaire lisse. Elle détermine la contraction de la musculature intestinale et utérine ; et cette propriété a été mise à profit in vitro pour le dosage de l'histamine. DALE et LAIDLAW utilisent la corne utérine du cobaye, BARSOUM et GADDUM préfèrent l'iléon du même animal. C'est le moyen de choix lorsqu'on a à isoler l'histamine du sang ou du liquide où elle est contenue. Il suffit pour cela de filtrer, après précipitation des protéines par l'acide trichloracétique, l'acide chlorydrique détruisant ensuite l'acétylcholine, l'adrénaline et l'acide adénosine-triphosphorique. Notons qu'in vivo, selon les auteurs qui ont utilisé l'histamine dans un but obstétrical ou gynécologique, il semble qu'elle n'agisse efficacement sur les contractions utérines qu'au moment du travail ou de la délivrance. Les muscles vésical et irien se contractent énergiquement sous son influence, d'où la miction et le myosis. La contraction des muscles bronchiques entraîne la dyspnée et une respiration asthmatiforme.

L'effet de l'histamine sur les vaisseaux varie avec l'espèce animale. Hypotensive chez tous les animaux, elle se révèle hypertensive chez les herbivores. On a parlé à ce sujet du « paradoxe de l'histamine » mais son action est en réalité plus complexe. Les capillaires se trouvent dilatés et le calibre des artérioles et des veines est diminué. Cette double action réalise une véritable saignée interne en empêchant le retour du sang au cœur. En même temps, la perméabilité des capillaires s'accroît, entraînant des possibilités d'œdème et une hemo-concentration.

L'action secrétoire de l'histamine est également bien connue. Elle porterait sur la cellule glandulaire elle-même. UNGAR considère la base aminée comme le transmetteur chimique de l'influx nerveux. Les sécrétions lacrymale, bronchique, intestinale, salivaire, gastrique se trouvent augmentées. L'hypersecrétion des glandes de l'estomac a été utilisée du point de vue diagnostic dans l'épreuve gastrique à l'histamine (CARNOT et LIBERT). Chez un sujet sain, non seulement la quantité de suc gastrique est augmentée mais encore la teneur en acidité totale, en acide libre et en pepsine.

Les perturbations créées par l'histamine intéressent également le cœur. Une dose suffisante entraîne des troubles importants de la conduction et de l'irrigation de ce muscle. Bien qu'on enregistre la résultante des modifications vasculaires et cardiaques, on constate dans l'ensemble, une augmentation de l'amplitude et de la fréquence des battements. On peut enfin observer le collapsus lorsque la chute de tension artérielle est suffisante.

Mais si l'histamine intervient sur l'appareil cardio-vasculaire, la composition du sang se trouve également modifiée. On note de la leucopénie avec agranulocytose, de l'hyperplaquettose, hypocoagulation, de l'hyperglycémie, alcalose, hyperkialémie et hyperphosphatémie, hypocholestérolémie, déséquilibre protidique du sérum...)

Tous ces désordres sont moins bien connus que l'action cutanée de l'histamine. Une instillation intradermique détermine l'apparition rapide de la « triple réaction de Lewis ». La rougeur locale que l'on perçoit

d'abord provient de l'action directe de l'histamine sur les capillaires. La papule qui constitue le second signe peut être expliquée par l'augmentation de la perméabilité des capillaires. Enfin, l'aréole érythémateuse résulte de la vaso-dilatation des artérioles, consécutives à un réflexe d'axone histaminique. La triade de LEWIS disparaît en 30 à 45 minutes. Chez le chien, GALLAIRE a recherché les mêmes signes, mais n'a obtenu que des résultats incertains.

Quoi qu'il en soit, l'histamine qui est présente dans tout l'organisme et qui se comporte comme un poison violent même à faible dose, joue un rôle pathologique que nous allons maintenant envisager.

C. - PROPRIÉTÉS PATHOLOGIQUES.

Le rôle pathologique de l'histamine est surtout invoqué dans l'anaphylaxie. Le choc anaphylactique peut être considéré comme la résultante d'un conflit « antigène-anticorps » générateur d'histamine. L'étroite spécificité des substances anaphylactisantes, la possibilité de transmission passive de l'état anaphylactique, enfin l'incubation nécessaire à l'installation de tout état anaphylactique (10-15 j.) semblent bien montrer l'existence d'anticorps. DANIELOPOLU conteste la libération d'histamine et attribue le rôle important à l'acétylcholine. Il existe pourtant une étroite similitude entre le choc histaminique et le choc anaphylactique. Cette similitude se retrouve dans les symptômes et dans les lésions. De plus, au cours de la sensibilisation préparante, les tissus aug-

mentent leur teneur en histamine et une décharge massive se produit dès l'injection déchaînante.

Enfin, dans les expériences de choc anaphylactique in vitro, il se forme de l'histamine lorsqu'on met en contact l'antigène et le fragment d'organe d'un animal sensibilisé (UNGAR et PARROT). Ajoutons que l'action physiologique de la base aminée peut expliquer la plupart des signes cliniques. Ce sont des symptômes digestifs (nausées, vomissements, diarrhée souvent sanguinolente), des symptômes respiratoires (éternuements, dyspnée, respiration asthmatiforme), des troubles urinaires (mictions involontaires). On observe encore de la tachycardie, de la sudation, des œdèmes localisés, de l'urticaire, etc... Tous ces symptômes existent après une courte période d'excitation. La dépression qui lui succède rapidement voit s'installer la bradycardie, l'hypothermie, le collapsus, le coma. En quelques minutes, on assiste à la mort par syncope respiratoire ou à la guérison. La crise vasculo-sanguine est en gros superposable aux perturbations observées au cours du choc histaminique.

Notons enfin que si l'histamine est libérée au niveau des tissus, elle ne peut expliquer à elle seule, le mécanisme intime de l'anaphylaxie. « Il faut reconnaître que l'hyperproduction de cette base au sein des tissus où elle déclenche ses réactions caractéristiques paraît être, non pas la cause de la maladie mais sa simple conséquence » (FLORIO).

Quoiqu'il en soit, si l'histamine est vraiment la cause des symptômes de l'anaphylaxie, il est logique de

penser que son rôle n'est pas négligeable dans certains états pathologiques spontanés dits « anaphylactoïdes ».

Il existe en faveur de cette thèse, des faits expérimentaux et cliniques. Le taux de l'histaminase est nettement diminué chez les allergiques. Dans l'urticaire, le liquide de la papule est riche en histamine. L'hyperhistaminémie se retrouverait dans certaines migraines, dans certains eczémas et prurigos, dans les maladies sériques et le coryza spasmodique. L'histamine est abondante dans les expectorations des asthmatiques et dans la sérosité des bulles du zona. Il ne faudrait pas, toutefois, exagérer le rôle que pourrait jouer la base aminée dans ces différents états. On a relevé une hyperhistaminémie consécutive à des brûlures ou à des traumatismes accidentels ou chirurgicaux et de nombreux auteurs contestent que le dérivé de l'histidine soit à l'origine du choc que l'on observe alors.

En dehors de ces états « anaphylactoïdes », la fourbure aiguë du cheval mérite d'être signalée en médecine vétérinaire. CHAVANCE en 1945, considère le contraste qui existe entre la diversité des causes étiologiques de la fourbure et l'unicité des symptômes et des lésions. Il en conclut à l'existence d'un facteur intermédiaire unique : l'histamine qui serait responsable de la vaso-dilatation au niveau du pied et des phénomènes exudatifs favorisés par l'augmentation de la perméabilité des capillaires.

A côté de la fourbure aiguë, MANNIGER, dès 1920, rapproche la fluxion périodique des phénomènes anaphylactiques ; et bien que la théorie histaminique de la fluxion périodique se voit attribuer de sérieux repro-

ches (AUGUSTINUS, thèse Lyon 1945), la question reste encore à débattre.

Les accès de pousse du cheval ont été rapprochés de l'asthme humain bien que l'asthme, en temps qu'entité morbide, n'existe ni chez le cheval, ni chez le chien. ZANZUCCHI, en 1942, trouve une hyperhistaminémie chez seize chevaux atteints d'emphysème pulmonaire chronique. Or, il a été démontré (CUILLE et DARRASPEN) que la contraction des muscles de REISSESSEN génératrice de dyspnée, pouvait être attribuée à la distension et à la déchirure des alvéoles agissant par irritation des filets sensitifs du nerf pneumogastrique.

La nature colloïdo-clasique, anaphylactique, de la myoglobinurie du cheval a pu être également soutenue. En 1946, CRASQUIN trouve, chez un cheval atteint, un taux d'histamine nettement augmenté (50 γ par l.) Cet auteur publie en outre quelques guérisons de cas graves par l'antihistaminothérapie.

Le choc est également plausible dans la congestion cérébrale et la congestion intestinale du cheval. CRASQUIN dans un cas mortel, dose 500 γ d'histamine dans un litre de sang. Le même auteur relève une hyperhistaminémie de 1.600 γ dans le sang d'un cheval mort de congestion cérébrale.

Le rôle de l'histamine a été invoqué en outre dans la hernie étranglée de l'étalon et l'œdème aigü du poumon d'origine toxique.

En dehors de ces affections, d'autres états pathologiques méritent d'être envisagés. L'échauboulure, attribuée par CHELLE en 1930 à un choc peptonique, cède à

la médication anti-histaminique. MARECK cherche à prouver le rôle de l'histamine dans l'étio-pathogénie de l'anasarque du cheval. BONTEMS et FLORIO arrivent aux conclusions suivantes : l'organisme se trouve sensibilisé par des déchets protéïques provenant des suppurations diverses, des hématies tuées et des cellules détruites. Lorsque le système réticulo-endothélial est dépassé, bloqué, une injection déchaînante survient, provoquant les accidents du choc anaphylactique avec décharge histaminique.

Méritent également d'être signalés, les troubles anaphylactiques observés dans l'hypodermose bovine. Ces accidents sont le plus souvent consécutifs à la pratique de l'évaronnage et peuvent être rapportés à la rupture des larves d'hypodermes qui libère dans l'organisme, des protéines étrangères. On note, en même temps qu'un volumineux œdème local, des symptômes généraux affectant les grandes fonctions. Le cœur s'accélère, l'artère est tendue, les muqueuses hémorragiques. La dyspnée coïncide avec l'arrêt des fonctions digestives. Les femelles avortent souvent.

A côté de ces divers états, l'eczéma mérite une mention toute particulière. En effet, s'il est vai que, dans certains cas, on peut incriminer des causes externes telles que l'irritation produite par un liquide comme l'urine ou par un produit chimique ou médicamenteux, par le soleil, le froid, l'humidité, ce sont le plus souvent des troubles internes qui sont à l'origine de l'eczéma : troubles endocriniens, troubles d'origine génitale que la femelle éprouve aux équinoxes de la vie génitale

(Liégeois). D'autres fois, ce sont des troubles hépatiques, intestinaux, rénaux, même nerveux.

Les conditions hygiéniques et alimentaires défavorables ont aussi leur importance. Toutefois, ces mêmes causes agissant sur des individus sains, n'entraînent aucun trouble appréciable. Les eczémateux apparaissent comme des sensibilisés, des allergiques. Il est non moins curieux de constater que les perturbations enregistrées au niveau des différents organes ont un retentissement cutané dont la physionomie anatomo-clinique présente une certaine unité. Dès lors, il apparaît logique de penser qu'un facteur commun joue le rôle intermédiaire entre les troubles internes et les manifestations cutanées de l'eczéma. Martin, Brizard et Florio attribuent à l'allergie un rôle indubitable dans l'étio-pathogénie de certaines formes d'eczéma. Après avoir examiné les perturbations organiques ou sanguines, les troubles humoraux passagers ou durables qu'engendrent des phénomènes biologiques d'intolérance, d'anaphylaxie, de choc colloïdo-clasique, ils recherchent les modifications humorales dans les différentes formes de l'eczéma du chien.

Ils enregistrent une énorme quantité d'urée sanguine et un taux extrêmement bas de chlore plasmatique (0 gr. 50 par kg.) Maignon affirme, d'autre part, que la sensibilisation et le prurit qui accompagne toujours l'eczéma permettent de rapprocher cette affection de l'anaphylaxie. Dès lors, il convient d'étudier le rôle de l'histamine. De nombreux auteurs ont apporté, sinon la preuve de son intervention, du moins l'éventualité de son rôle pathogénique. Pellerat et Badel constatent dans six cas de névro-dermite diffuse, une histaminémie

élevée (125 à 260). GUILHON contrôle la formule leucocytaire de nombreux chiens et chats eczémateux. Il constate un taux d'éosinophile élevé chez le chat, alors qu'il reste à peu près normal chez le chien. « Il semble donc que l'on puisse considérer l'eczéma comme un état allergique dû à des modifications humorales ou tissulaires ayant pour effet de libérer de l'histamine et se traduisant par des lésions cutanées vraisemblablement en rapport avec les décharges histaminiques » (AUTECHAUD). Pour traiter cette affection, il convient donc de s'attaquer au trouble causal et de soigner les plaies cutanées après avoir jugulé l'action de l'histamine. Les antihistaminiques trouvent ici leur application en même temps que dans le traitement des divers états pathologiques précédemment étudiés.

II. - LES ANTI-HISTAMINIQUES DE SYNTHESE

Parmi les nombreux corps anti-histaminiques qui ont vu le jour depuis les travaux commencés en 1937 par BOVET et STAUB, beaucoup restent des substances d'intérêt expérimental et peu sont maniables en clinique. Après l'Antergan et le Néo-Antergan qui furent surtout préconisés, le Phénergan représente un sensible progrès. C'est le chlorydrate de (diméthylamino-2-méthyl-1-éthyl)-N-dibenzo-parathiazine ou 3.277 RP. Il protège le cobaye contre 1.200 à 1.500 doses mortelles d'histamine. Son action anti-anaphylactique est environ cinq ou six fois supérieure à celle du Néo-antergan. Dans l'asthme expérimental par inhalation d'un aérosol d'histamine, le 3.277 RP assure une protection qui se prolonge pendant 10 heures. L'éosinophilie du poumon et des exudats bronchiques du cobaye en état de choc histaminique disparaît chez les animaux ayant reçu le Phénergan à dose suffisante. Les effets vasculaires du 3.277 RP sont « vraiment spectaculaires ». Ce médicament est capable d'éviter l'éclosion d'un œdème hémorragique alvéolo-bronchique déclenché par l'adrénaline chez le lapin et le cobaye.

Notons qu'en plus des propriétés anti-histaminiques, le Phénergan présente un pouvoir anesthésique très mar-

qué et des effets anti-algiques supérieurs à ceux du Néo-Antergan. Enfin, ses propriétés hypnotiques sont indéniables.

ACTION DES ANTI-HISTAMINIQUES DE SYNTHÈSE.

Ces différents médicaments opposent aux méfaits de l'histamine, une action spécifique, incomplète et dont le mécanisme est purement pharmacodynamique.

La spécifité a été démontrée par de multiples faits relevés par BOVET, HALPERN et leurs Collaborateurs. Les A. H. n'empêchent pas, par exemple les bronchospasmes acétylcholiniques et la prévention du choc anaphylactique du cobaye, du lapin et du chien constitue la preuve du rôle déterminant joué par l'histamine.

Malheureusement, les A. H. ne neutralisent pas tous les effets de l'histamine. La contracture de l'utérus du lapin ne cède pas à ces médicaments et ceux-ci ne modifient pas l'hypersecrétion d'origine histaminique. Le Phénergan lui-même quoiqu'il agisse sur les muscles longitudinaux de l'estomac de cobaye et de chien in vitro, n'intervient pas sur la secrétion gastrique post-histaminique. L'inefficacité du produit se retrouve pour les glandes salivaires.

Les animaux traités par le 3.277 RP. auxquels on injecte 200 à 300 doses mortelles d'histamine, paraissent tolérer la base aminée mais présentent un ou plusieurs ulcères gastriques dans les jours qui suivent. Ces ulcères se montrent histologiquement voisins de l'ulcère de l'homme.

Ces faits rendent compte de l'inconstance d'action des AH dans certaines allergies expérimentales (phénomène de Sanarelli-Schwartzmann...) et dans certains états allergiques qui ont fait parler chez l'homme « d'antihistamino-résistance ».

Quoiqu'il en soit, les A. H. ne détruisent nullement l'histamine et n'influencent pas davantage le processus de son inactivation. Il est probable qu'ils modifient simplement le comportement des organes de choc, de telle manière que la base aminée devienne incapable d'y exercer ses méfaits habituels.

Leur action, distincte d'une intervention sympathique atropinique, spasmolytique ou analeptique ne peut se faire sentir que de façon transitoire, variable avec la sensibilité momentanée des tissus et des individus. On entrevoit dès lors, la nécessité des doses fortes et répétées.

De plus, le mécanisme qui met en cause la susceptibilité tissulaire permet de comprendre « les différences des résultats thérapeutiques obtenus dans des affections cliniquement superposables (PELLERAT). Mais si l'action est inconstante, les A. H. trouvent leur indication dans nombre d'états pathologiques.

INDICATIONS CLINIQUES.

A) *Les indications majeures* sont chez le cheval, la fourbure aiguë (Dans la fourbure de parturition, FLORIO propose l'association AH-sulfamides), et, chez tous les animaux, les chocs vaccinaux, la maladie sérique, les

chocs parasitaires. L'urticaire, les photodermites, l'eczéma peuvent bénéficier avantageusement du traitement anti-histaminique. Il en est de même de l'anasarque du cheval et des dermatites saisonnières (dermite estivale du cheval).

B) *Les indications mineures* résident dans la myoglobinurie paroxystique du cheval. Les résultats contradictoires obtenus se retrouvent après traitement des accès de pousse du cheval. Notons que dans la première affection, l'effet hypnotique du Phénergan s'oppose aux efforts désordonnés des chevaux qui dilacèrent leurs muscles si friables. Chez le chien, le traitement A. H. des crises dyspnéiques se révèle supérieur à la Belladone.

La cure anti-histaminique des accès aigus de fluxion périodique du cheval laisse encore persister le doute.

C) *Les indications éventuelles* se justifient, par les propriétés pharmacodynamiques des A. H. d'une part. Elles intéressent d'autre part, toute affection ou maladie tributaire d'un processus anaphylactique.

1° Ainsi, le choc histaminique a été soupçonné dans les brûlures étendues, les opérations ou traumatismes délabrants, le purpura du chien et du bœuf, l'épistaxis des chevaux de course, la congestion intestinale et congestion cérébrale du cheval.

2° En dehors de l'anaphylaxie, les A. H. trouvent une indication judicieuse en pathologie respiratoire (œdèmes aigus du poumon), en pathologie cardio-vasculaire (œdèmes du ponmon consécutifs à une dilatation aiguë du cœur), en pathologie digestive (entérites tenaces, hernie étranglée de l'étalon).

Posologie et voies d'administration des A. H.

L'administration des A. H. doit être guidée par la nécessité d'agir vite et à dose d'emblée efficiente.

Chez le chien, la voie buccale a donné de fréquents mécomptes en ce qui concerne l'Antergan et le Néo-Antergan : irritation œsophagienne, douleur gastrique, vomissements, plus rarement somnolence et phénomènes vertigineux.

Il faut noter cependant que la tolérance subit une grande variabilité d'un sujet à l'autre et parfois d'un jour à l'autre sur un même animal. Il n'en reste pas moins, si l'on admet la nécessité d'une dose agissant de suite, qu'il n'est pas indiqué de perdre du temps à tâter la susceptibilité du malade. On administre 0 gr. 30 à 0 gr. 40 par jour et par la bouche.

Chez le cheval, Gellée a vu rétrocéder en huit jours, une fourbure alimentaire traitée par une administration quotidienne de 50 comprimés de 0 gr. 10, répétée pendant plusieurs jours sans aucun trouble apparent.

Mais la plupart des animaux justiciables du traitement anti-histaminique sont des intolérants digestifs, c'est pourquoi les préférences des auteurs vont à la voie parentérale. La voie sous-cutanée est douloureuse pour le chien, la voie intra-veineuse est dangereuse. Par voie intra-musculaire, la solution injectable est bien tolérée. Popoff et Biard injectent 2 cc. par jour d'une solution d'Antergan à 2,5 pour 100 (soit 5 cgr.) et 2 à 4 cc. de Néo-Antergan à 2,5 pour 100 (soit 5 ou 10 cgr.)

La voie intra-veineuse est préférée chez le cheval.

Il convient de pousser l'injection avec une extrême lenteur, en marquant des temps d'arrêt. On peut ainsi injecter sans danger réel jusqu'à 2 gr. de Néo-Antergan. On instaure ainsi d'emblée une forte concentration sanguine qui doit être maintenue par la suite. On utilise dans ce but des doses de 1 gr. ou voisines répétées à des intervalles de 8 à 12 heures.

Le Phénergan, malgré son ingestion dans une boisson sucrée au milieu des repas, ne met pas le chien à l'abri des phénomènes d'intolérance digestive. Une somnolence parfois accusée, avec ou sans vertige se dessine souvent avec des doses normales (1 à 3 dragées par jour, soit 0 gr. 025 à 0 gr. 075 de produit actif).

L'ingestion prolongée au-delà d'une semaine (1 dragée par jour) donne irrégulièrement naissance chez le chat à une curieuse amblyopie avec mydriase, paresse des réflexes pupillaires photomoteurs, constriction des vaisseaux rétiniens.

Cette amblyopie peut d'ailleurs apparaître avec l'emploi de solutions injectables. Pour toutes ces raisons, la voie intra-musculaire a été choisie pour nos carnivores domestiques. Les doses prescrites sont chez le chien de 1 cc. d'une solution à 2 gr. 5 pour 100 ; le chat se voit administrer 1/2 cc. de la même solution. Les injections doivent être renouvelées toutes les six ou huit heures, suivant l'intensité des symptômes.

Chez le cheval, la voie veineuse offre plus de commodité que la voie intra-musculaire. La solution doit être poussée très lentement afin d'éviter le choc histaminoïde, car on sait que l'emploi des A. H conduit géné-

ralement à une hyperhistaminémie transitoire. La dose de 1 gr. est initialement suffisante bien qu'il soit possible d'injecter jusqu'à 1 gr. 25 ; elle doit être répétée toutes les six ou huit heures puis à des intervalles plus longs et à doses régressives lorsque l'amélioration survient.

Chez le bœuf, CRASQUIN préconise la voie veineuse à des doses voisines de celles utilisées chez le cheval.

Chez le porc, la voie sous-cutanée paraît possible.

Chez tous les animaux, « si aucun changement favorable ne se révèle dans les quarante-huit heures ou soixante douze heures au plus tard, les A. H. doivent être abandonnés.

Leur échec est alors certain et une guérison tardive ne peut leur être valablement imputée » (FLORIO).

Il convient, en conclusion, de souligner la nécessité d'utiliser précocement les A. H. Il faut utiliser des doses d'emblée efficientes et les voies intra-musculaire et intra-veineuse doivent être préférées.

Notons qu'accessoirement, nombre de corps présentent une action antagoniste à celle de l'histamine. Il en est ainsi du cardiazol, de l'adrénaline, de l'éphédrine, de l'atropine à forte dose, des cultures tyndallisées de ferments lactiques, des vitamines C et P, de la Pénicilline. Enfin, certains ont vu, en l'extrait de sangsue, un nouvel anti-histaminique. Nous allons maintenant considérer ce produit.

III. - L'EXTRAIT DE SANGSUE

Deux mille ans avant notre ère, la médecine chinoise ne répugnait pas à utiliser la sangsue médicinale, per os.

Frite à point, la sangsue se révélait d'action thérapeutique efficace ; les écrits de nos anciens relatent, à la suite d'ingestion de ces hirudinées : « menstrues difficiles... de se libérer » et « douleurs de bas-ventre qui les accompagnent de s'estomper ». Après ces probants essais, la sangsue médicinale quitta, pour de longs siècles, la préoccupation des praticiens et ce n'est qu'au début du siècle dernier qu'elle connut un regain de faveur dans des indications différentes. En 1940, se révèle l'heureux effet de la médication hirudinique sur certaines manifestations allergiques.

A. - Etats allergiques et hirudinothérapie.

Le 9 juin 1941, Paul Durand attire l'attention du corps médical sur l'action favorable des injections intradermiques d'auto-sérum hirudiné, chez les asthmatiques. Partant de l'idée que l'extrait de sangsue introduit dans l'organisme pouvait par ses vertus anticoagulantes et anti-putrescibles, modifier certaines propriétés du sang

du malade, il applique sur la poitrine d'une asthmatique, un vésicatoire et trois sangsues chargées d'hirudiniser l'organisme. Le lendemain, il ponctionne les phlyctènes et injecte 2 cc. de sérosité en une vingtaine de points au niveau des premiers anneaux de la trachée. Il observe un soulagement immédiat et renouvelle le traitement le jour suivant. Cette femme n'a eu que deux récidives légères qui ont cédé définitivement devant une courte hirudinisation nouvelle.

Depuis cette époque, la méthode a été perfectionnée grâce à l'obtention d'extrait de sangsue injectable par voie intra-dermique ou intra-musculaire.

Le même auteur déclare avoir suivi et soigné de 1941 à 1947, soixante-trois asthmatiques vrais des deux sexes, en enregistrant presque uniquement des succès. Après des résultats aussi encourageants, P. DURAND s'attache à rechercher quels services l'hirudinothérapie pourrait rendre dans d'autres états allergiques. Il observe la disparition en quelques heures, d'urticaires rebelles et récidivantes ayant mis en échec l'autohémothérapie et l'antihistaminothérapie. Mêmes heureux et fréquents résultats dans les migraines et eczmas rebelles et prolongés.

R. VENDEL, de son côté, applique depuis 1942 le traitement hirudinique à une centaine de consultants atteints de rhinopharyngite aiguë et plus particulièrement de coryza spasmodique. Il relève 70 à 75 % de succès total, 5 à 10 % d'insuccès.

B. - ESSAIS D'INTERPRÉTATION.

L'activité une fois reconnue de l'extrait de sangsue sur les maladies allergiques a amené les auteurs à rechercher le mécanisme d'action de cette thérapeutique.

1° *Extrait de sangsue et protéinothérapie :*

« Que l'extrait de sangsue, matière animale, riche en protéine bénéficie de propriétés désensibilisantes, il semble que ce concept puisse être accepté » (R. VENDEL). L'injection rapide de cette substance à haute dose, provoque chez le chien, les manifestations classiques du choc protéinique : hypotension, polypnée, etc... L'injection à dose faible et répétée bénéficie des avantages de la protéinothérapie et des effets de la mithridatisation.

2° *Proprités anticoagulantes et action antianaphylactique :*

L'action modératrice de l'hirudine sur les accidents anaphylactiques a été bien mise en valeur par E. ZUNZ et VAN GEERTRUYDEN BERNARD. Constatant en premier lieu que l'injection d'hirudine ne provoque aucun trouble qui puisse être attribué au choc anaphylactique, les auteurs ont montré que cette substance, injectée préalablement à l'administration de sérum équin a des cobayes sensibilisés, atténuait les symptômes anaphylactiques secondaires. Par ailleurs, l'injection du plasma hirudinisé traité par l'agar ne provoque qu'un léger malaise, le plasma oxalaté traité dans les mêmes conditions entraînant le plus habituellement la mort du cobaye, avec tous les signes habituels du choc anaphylactique.

L'extrait de sangsue conserve, après traitement des animaux, le pouvoir anticoagulant reconnu à l'hirudine.

3° *Action antispasmodique et antihistaminique :*

R. VENDEL a recherché dans quelle mesure l'injection préalable d'extrait de sangsue est susceptible de

modifier le broncho-spasme consécutif à l'injection intra-veineuse d'histamine. Ainsi, après avoir expérimentalement déterminé la dose d'histamine nécessaire à l'obtention du broncho-spasme (soit 0 mg. 3 par 500 g. de poids corporel), il enregistre la contraction bronchique. Le choc histaminique provoque un broncho-spasme serré suivi d'une respiration asthmatiforme coupée de pauses. L'extrait de sangsue, injecté à l'animal, n'apporte que très peu de modifications au rythme respiratoire.

L'histamine, administrée 5 minutes après la précédente injection ne détermine, après une courte phase de diminution de l'amplitude respiratoire, qu'un simple ralentissement du rythme transitoire.

Deux heures plus tard, le rythme respiratoire est normal et une injection d'histamine produit un broncho-spasme identique à celui de la première expérience. Ainsi, en l'absence de l'action protectrice de l'extrait de sangsue contre le choc histaminique, l'histamine retrouve ses propriétés antérieurement enregistrées.

Cette expérience paraît bien révéler le pouvoir antihistaminique du produit hirudiné ; c'est pourquoi, guidés par ce premier résultat, nous avons essayé de rechercher les modifications éventuelles apportées par une injection préalable d'extrait de sangsue sur le choc histaminique. Nous avons enregistré la pression artérielle (carotide) d'un chien de 20 kg., âgé de 6 ans et chloralosé.

Ce chien reçoit une première injection d'histamine (2 mg. par kg. par voie intra-veineuse) qui détermine aussitôt une chute de pression brutale de 4 cm. 5 de

mercure ; nous constatons sur le graphique qu'il faut attendre 15 minutes environ avant que la courbe retrouve une allure normale. La tension demeure inférieure de 1 cm. à sa valeur primitive.

Vingt-cinq minutes après l'injection d'histamine, le chien reçoit par voie intra-veineuse, 6 ampoules d'extrait de sangsue (6 cc.) sans manifester le moindre trouble. 8 mn. plus tard, une injection d'histamine est pratiquée (2 mg. par kg.), injection qui amène immédiatement une chute verticale de la pression artérielle. La chute est voisine de 3 cm. 5 de mercure et après 7 minutes environ, le chien a progressivement retrouvé la tension enregistrée avant la seconde injection d'histamine.

En résumé, nous constatons deux chutes brutales de pression, la seconde inférieure de 1 cm., mais s'opérant sur une tension initiale inférieure à ce qu'elle était avant la première administration d'histamine. Notons que le chien a compensé plus rapidement les troubles après l'injection d'extrait de sangsue.

Nous avons enregistré comparativement, l'action du phénergan sur le choc histaminique. Une injection intraveineuse de 25 mg. de phénergan détermine une hypotension fugace, accompagnée d'une tachycardie très marquée et qui existe encore 7 minutes plus tard environ, lorsque l'injection d'histamine est pratiquée. La chute de tension consécutive est à peine de 2 cm. de mercure et s'opère de façon moins brutale que précédemment. Le Phénergan apporte une protection évidente, alors que celle de l'Hirudex est pratiquement nulle vis-à-vis des effets de l'histamine. Or, si nous constatons d'une part, cette inefficacité, nous enregistrons d'autre part,

des résultats cliniques encourageants. C'est pourquoi nous sommes amenés à aiguiller nos recherches sur un autre plan. Nous basant sur l'opinion de DANIELOPOLU, nous avons essayé de mettre en évidence une éventuelle action « anti-acétylcholinique ».

4° *Extrait de sangsue et acétylcholine :*

A. - Sur la courbe 1, nous avons d'abord essayé de déterminer la dose seuil d'acétylcholine capable d'entraîner une hypotension notable.

Une première injection (1 γ par kg.) amène en quelques secondes une chute de 2 cm. 5 de mercure rapidement compensée.

Nous avons pratiqué ensuite, des injections successives à raison de 1/10 γ par kg., puis 1/100 γ par kg., puis 10^{-3} par kg. en constatant à chaque injection, une hypotension qui apparaît en quelques secondes et disparaît rapidement (en 15 secondes environ).

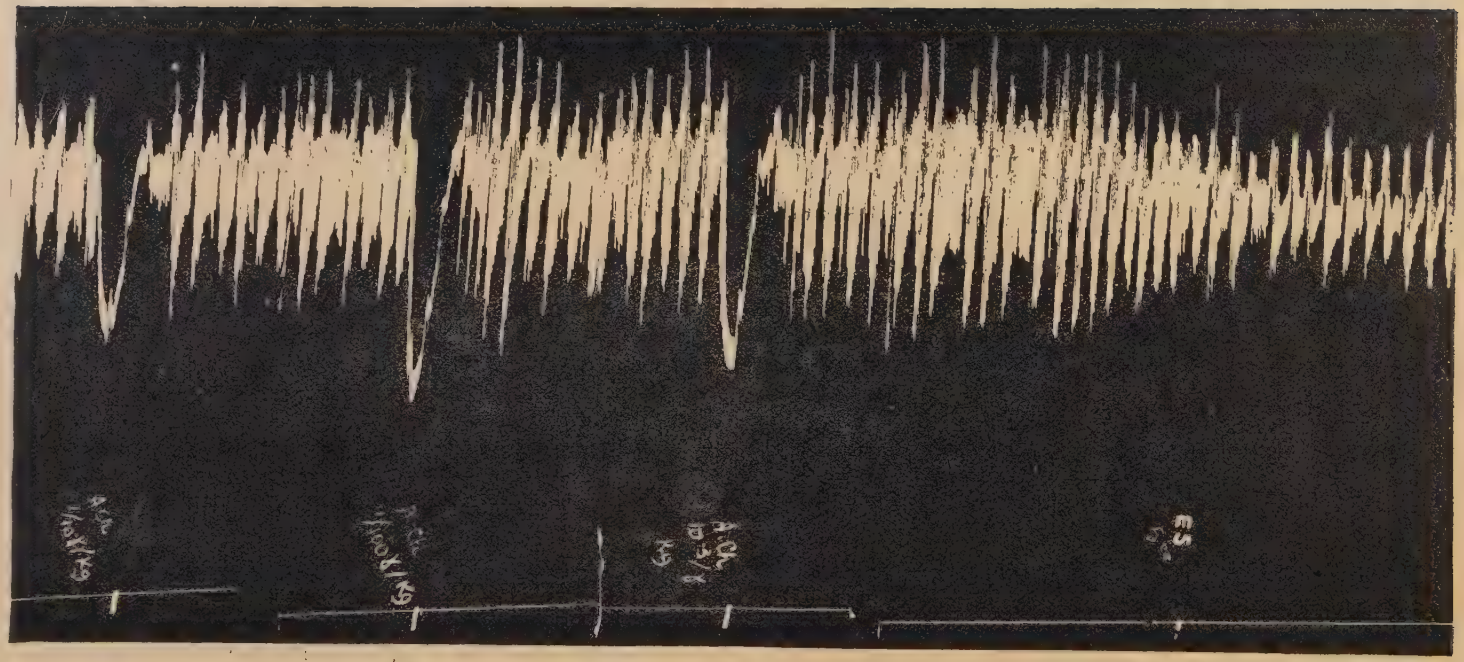
Nous constatons en outre sur la courbe, une bradycardie qui s'installe progressivement et qui devient de plus en plus marquée au fur et à mesure que sont effectuées les injections d'acétylcholine. La pression différentielle qui était initialement voisine de 1 cm. 5, atteint 3 cm. 5 après l'injection d'acétylcholine à 10^{-3} par kg.

Cinq minutes après cette injection, l'animal reçoit 5 ampoules d'Hirudex qui corrigent rapidement la bradycardie ; la pression différentielle tombe à 1,7 cm. de mercure environ.

L'injection d'extrait de sangsue est suivie, cinq minutes plus tard, de l'administration d'acétylcholine

COURBE I

Hirudex et Acétylcholine

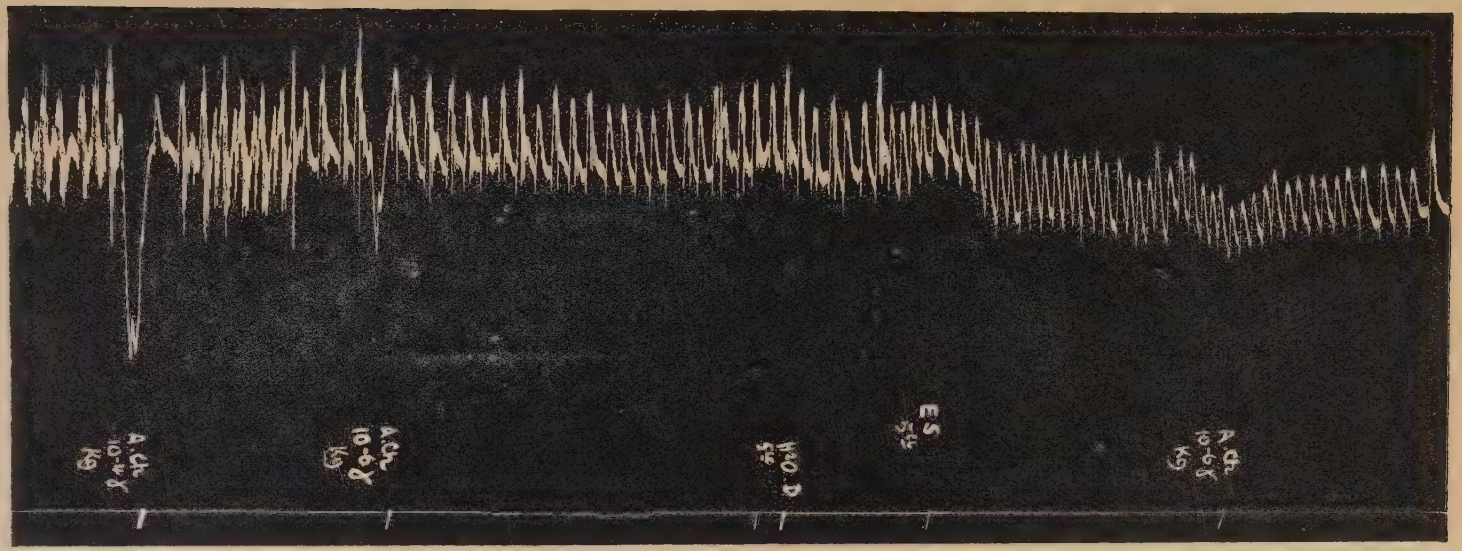


Détermination de la dose seuil d'Acétylcholine capable d'entraîner une hypotension notable (injections de 10^{-1}, 10^{-2}, 10^{-3} gr. d'Acétylcholine)

Après la dernière injection d'Acétylcholine une injection de 5 cc. d'Hirudex corrige rapidement la bradycardie.

COURBE I (SUITE)

Hirudex et Acétylcholine



Injection d Acétylcholine à 10^{-4} gr. puis à 10^{-6} gr. - Hypotension nette après la première injection.

5 cc. Hiridex

Aucune modification à la suite de la 2e injection d'Hirudex malgré de nouvelles injections d'Acétylcholine.

(10^{-3} par kg) qui entraîne une chute de pression de 2 cm. Cette hypotension nous incite à injecter des doses plus faibles et nous constatons qu'à raison de 10^{-4} puis 10^{-6} par kg., l'acétylcholine détermine une chute de la pression artérielle, chute rapidement corrigée.

Nous injectons 5 cc. d'eau distillée afin de voir si les injections précédentes n'agissent pas par voie purement réflexe, l'animal paraissant réagir à des doses anormalement faibles. L'eau distillée ne détermine aucune modification sur le tracé.

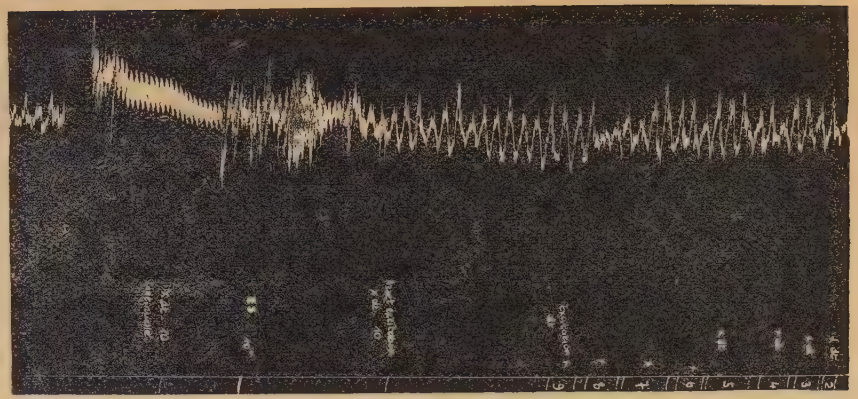
La chienne reçoit à nouveau 5 ampoules d'Hirudex et 2 minutes plus tard, 10^{-6} γ d'acétylcholine par kg. La pression artérielle ne subit aucune modification. Les injections croissantes pratiquées ensuite (10^{-4} puis 10^{-3} par kg.) ne produisent aucun accident sur la courbe. La première chute de pression est enregistrée avec 1 γ par kg. ; elle n'est pas suivie de bradycardie. La dose de 1/10 γ, par kg. entraîne une très légère oscillation de la pression ; 10^{-2} γ par kg. demeurent sans effets.

Il semble que l'on puisse expliquer la sensibilité de l'animal à l'acétylcholine après la première injection d'hirudex, par l'insuffisance de la quantité d'hirudine administrée ou le manque d'imprégnation de l organisme par cette substance, le médicament hypotenseur ayant agi dans un délai trop bref. On sait d'autre part, que certains chiens accusent une susceptibilité imprévisible à l'acétylcholine ; aussi avons-nous repris une nouvelle expérimentation sur d'autres bases.

Expérience B. - Nous avons essayé d'enregistrer les modifications apportées par l'extrait de sangsue, sur les

COURBE II

Excitation du X droit



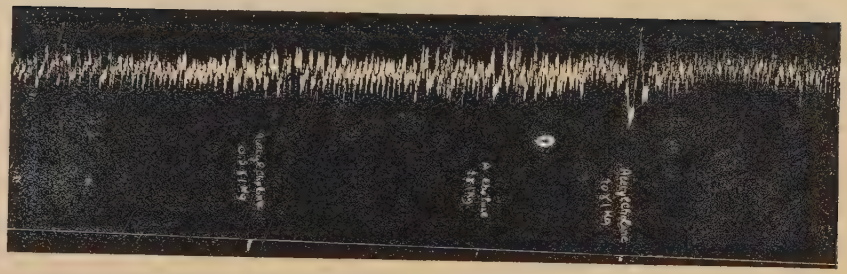
Excitation du X et chute de pression

Hirudex

Aucune chute de pression malgré l'excitation croissante

COURBE II (SUITE)

Excitation du X droit



Après arrêt de l'excitation du X, il faut injecter 10 γ par kg d'Acétylcholine pour noter une oscillation sur la courbe

effets de l'excitation électrique pratiquée sur le nerf pneumogastrique. Nous avons dans ce but, relevé la pression artérielle (artère fémorale) d'un chien mâle de 28 kg. chloralosé. L'excitation du pneumogastrique droit était réalisée à l'aide du chariot de DUBOIS-RAYMOND.

La première partie de la courbe est sans intérêt, l'appareillage n'ayant pas fonctionné normalement. L'appareil excitateur étant réglé à son intensité maximum, nous constatons l'échappement cardiaque.

A 10, l'excitation du X détermine une bradycardie avec augmentation très nette de la pression différentielle et nous injectons dans la veine 10 cc. d'Hirudex en maintenant l'excitation.

Deux minutes plus tard, l'excitation est arrêtée dans le but de ménager un temps de latence permettant l'imprégnation de l'organisme.

Deux minutes plus tard, commence une série d'excitations croissantes à 9, 8-7-6 puis 5-4-3-2-1, sans qu'apparaisse la moindre chute de pression. Nous constatons au contraire une correction progressive de la bradycardie initiale.

Une injection de 1/10 γ par kg. d'acétylcholine, pratiquée après l'arrêt de l'excitation électrique, n'influence nullement la pression artérielle. 0,5 γ puis 1 γ par kg. se révèlent également sans effet.

Il faut injecter 10 γ par kg. pour obtenir une très légère oscillation sur la courbe. La pression diminue de 1 cm. pendant 4 ou 5 secondes et on n'enregistre aucune bradycardie.

Il semble bien que l'extrait de sangsue protège efficacement le chien contre l'effet hypotenseur de l'acétylcholine.

C. - Mode d'action de l'extrait de sangsue.

La composition de ce produit a fait l'objet de recherches en vue de déterminer les substances actives. C'est dans ce but qu'ont été isolées et définies les protéines de l'Hirudex. Ce médicament contient au moins trois constituants protéiques : un globulinique, deux albuminiques et plus de 60 % d'azote non protéique, mais il est pratiquement dépourvu d'azote ammoniacal.

Il semble que la fraction albuminique soit en majeure partie responsable de l'activité du produit. Par contre, les globulines paraissent responsables de quelques accidents de sensibilisation protéique et leur élimination est souhaitable.

D. - Indications - Mode d'emploi.

Toutes les maladies anaphylactiques sembleraient pouvoir bénéficier de la médication hirudinique. Toutefois, la sensibilité particulière que nous avons observée chez le cheval nécessiterait une élimination des composants nocifs.

A côté de ces indications, signalons quelques affections présentant un intérêt en pathologie comparée. Ce sont les infections veineuses (phlébites médicales, chirurgicales ou obstétricales), les iritus aigüs, les accidents infectieux consécutifs aux opérations oculaires.

Les contre-indications sont représentées, en médeci-

ne vétérinaire, par les troubles liés à l'hypocoagulabilité sanguine (hémophilie, maladies hémorragiques, une grande insuffisance hépatique et la concomitance d'un traitement mercuriel. Notons que les violentes réactions relevées dans l'espèce équine contre-indiquent l'emploi de l'extrait de sangsue.

En dehors de cette espèce, la voie intra-musculaire nous a donné pleine satisfaction.

E. - Posologie - Tolérance - Toxicité.

L'extrait de sangsue existe dans le commerce sous le nom d'Hirudex qui désigne une solution en sérum physiologique d'extrait d'Hirudo médicinalis. Chaque ampoule de 1 cc. contient une proportion d'extrait sec de sangsue correspondant à la moitié des principes actifs inclus dans une sangsue médicinale. La dose thérapeutique reste fonction des réactions individuelles, du degré de sensibilité particulière vis-à-vis du produit, et commandée par les résultats cliniques.

Nous avons pratiqué chez le chien, des séries de cinq injections (1 ampoule chaque jour) sans observer de troubles graves. Sur un faible pourcentage (3 sur 20), nous avons noté un abrutissement fugace et une inappetence passagère apparaissant après chaque injection. Nous avons enregistré une seule réaction locale se traduisant par une boiterie sans déformation de la région intéressée. Expérimentalement, le chien ne présente aucun trouble après une injection intra-veineuse massive de 6 ampoules.

Le chat tolère parfaitement la même dose que le chien sans paraître nullement affecté.

Le cheval, par contre, s'est montré très sensible à des doses paraissant normales, comparées à celles employées chez les petits animaux (cf. obs. IV et XIX).

En résumé, l'absence de toxicité laisse au praticien la plus grande marge d'utilisation, tout au moins chez nos carnivores domestiques.

IV. - ESSAIS THERAPEUTIQUES

OBSERVATIONS

Observation I

Chien cocker noir, 18 mois, présenté à la consultation du service de médecine et hospitalisé le 25-9-1949. Une plaie sanguinolente occupe la partie supérieure de sa queue sur une longueur de 7 ou 8 cm. L'animal se mordille et empêche ainsi la cicatrisation. (Il s'agit d'une « Autophagie consécutive à une forme nerveuse de Maladie de Carré »).

Le 27-8-1949, nous pratiquons par voie intra-musculaire une première injection et appliquons une pommade à l'aloès. Aucune réaction locale ni générale n'est observée. Le prurit persiste.

Le 28-9-1949, deuxième injection.

Le 29-9-1949, troisième injection qui n'entraîne aucune réaction.

Le 30-9-1949, quatrième injection. L'autophagie a cessé, le chien ne se mordille plus.

Le 31-9-1949, cinquième injection. Le traitement est suspendu, la plaie bourgeonne, un pansement protecteur est appliqué.

Quelques jours plus tard, l'animal présente des myoclonies aux deux membres postérieurs ; il est jugé incurable et sacrifié. A l'autopsie, nous constatons que la plaie est en bonne voie de réparation.

⁂

Observation II

Chien Groenendael, 2 ans 1/2 à M. L..., du Gers, amené à la consultation le 14-11-1949. Nous constatons deux plaques d'eczéma de la grandeur d'une main, localisées sur le dos et la région lombaire. Il s'agit d'un eczéma sec, avec, par endroit, des croûtes d'hyperkératose. Le reste des plaques apparaît dépilé et couvert de pellicules. Il existe en outre une lésion circulaire derrière l'oreille gauche et une dépilation comme une pièce de 5 francs sur la partie latérale gauche du cou (lésions sèches également).

Une mise en observation pendant 5 jours permet de noter l'existence d'un prurit très marqué, surtout au niveau des plaques de la tête.

Les 22 et 23, injection quotidienne d'Hirudex (1 cc. par voie intra-musculaire au niveau des ischio-tibiaux) et application de pommade à l'ichtyol.

Le 24, troisième injection. Nous constatons des lésions de grattage sur les plaques dorsales qui sont devenues érythémateuses.

Le 25, quatrième injection. Il n'y a plus trace de grattage. Les croûtes d'hyperkératose se font plus rares. Les applications de pommade sont suspendues.

Les 25, 27, 28, 29, le chien est gardé en observation ; les lésions s'améliorent progressivement. Nous avons pu « suivre » ce malade pendant 6 mois. Il n'a pas eu de récidives.

⁂

Observation III

Chienne Loulou noire, 2 ans 1/2, à M. P..., à Toulouse.

Entrée dans les hôpitaux du service de dermatologie le 26-11-1949, elle présente des lésions d'eczéma existant depuis 4 mois. Les traitements entrepris jusqu'à cette date ont échoué (notamment le Phénergan associé à un traitement local à base d'Ichtyol, de résorcine, d'oxyde de zinc).

Une plaque grande comme la paume de la main occupe la partie antérieure de l'épaule droite et déborde sur le cou. La peau apparaît à ce niveau dépilée, épaissie et suintante. Nous constatons en outre des lésions péri-oculaires dépilées de 1 cm. de large environ et humides par endroit. Toutes ces lésions sont prurigineuses.

L'analyse de l'urine ne permet de déceler aucun élément anormal.

Le 30, première injection qui n'est suivie d'aucune réaction notable.

Le 1-12-1949, deuxième injection. Le suintement

semble plus accusé. Le 2, les lésions péri-oculaires apparaissent asséchées. Troisième injection.

Le 3, nous notons un rétrécissement des zones de suintement sur la plaque de l'épaule maintenant localisées en 2 ou 3 points comme des pièces de dix sous Quatrième injection.

Le 4, cinquième injection.

Le 5, l'amélioration est nette. Les lésions oculaires ne suintent plus. La plaque de l'épaule est couverte d'une mince croûte.

Le 7, la croûte a disparu, mais la peau assouplie ne laisse soudre aucun exsudat. Un traitement à l'oxyde de zinc est institué.

Il nous a été impossible de revoir ce malade, durant la période qui suivit.

***

Observation IV

Cheval entier de gros trait, âgé de huit ans.

Ce cheval hospitalisé le 22-11-1949, présente des lésions suintantes au niveau des quatre pâturons. Nous relevons la présence d'abondantes végétations que séparent des sillons remplis d'un magna purulent. La présence de chorioptes a entraîné l'application d'un traitement au terpsacol. L'animal continue néanmoins à se gratter. Le traitement à l'extrait de sangsue est entrepris contre le prurit en même temps qu'un traitement local (Formol en solution de concentrations croissantes).

Le 3-12-1949, première injection intra-musculaire de 10 cc. au niveau des anconés gauches.

Le 4, deuxième injection (même dose au niveau des anconés droits).

Le 5, un volumineux œdème occupe les deux points d'injection.

Le cheval apparaît abattu. Sa température est de 39°1, sa respiration légèrement dyspnéique. Une injection de 5 cc. est pratiquée dans les muscles de l'encolure. Le cheval ne semble pas se gratter, les lésions ont quelque peu séché.

Le traitement à l'hirudex est suspendu en raison des réactions locales et générales. L'animal traîne ses membres antérieurs. Le 7, les œdèmes persistent, une tuméfaction est apparue au niveau de l'encolure au point d'injection. Le prurit reparaît. Nous soupçonnons une récidive de gale et appliquons un nouveau traitement au Terpsacol.

Le résultat du traitement à l'Hirudex n'est pas encourageant.

***

OBSERVATION V

Chien Berger allemand à Madame S..., à Toulouse.

Le 19-11-1949, il présente des lésions d'eczéma qui se répartissent ainsi : une plaque irrégulière et suintante entre les oreilles, trois plaques confluantes grandes comme des pièces de 5 francs en avant de l'épaule droi-

te. La peau apparaît à ce niveau humide et irrégulièrement bosselée.

Pendant quelques jours d'expectative, les lésions rétrocèdent ; puis l'état stationnaire justifie l'application du traitement à l'Hirudex.

Le 5-12-1949, première injection.

Le 6, nous constatons une réviviscence des lésions. Le chien s'est gratté. Les suintements s'accentuent. Deuxième injection.

Le 7, les lésions de grattage ont disparu. Troisième injection.

Le 8, la peau apparaît presque asséchée. Quatrième injection.

Le 10, cinquième injection. La peau s'assouplit. Le chien quitte les hôpitaux. Un traitement local est institué (oxyde de zinc et soufre).

Le 26-1-1950, le chien présenté à nouveau montre des lésions plus étendues et très humides. Un nouveau traitement à l'extrait de sangsue appliqué pendant 5 jours se révèle inefficace.

L'urine de cet animal était normale.

***

Observation VI

Chienne format cocker, 4 ans, à M. B..., à Toulouse, présentant depuis deux mois conjonctivite et blépharite.

Le 1er décembre 1950, elle est amenée à la consultation de la clinique de médecine et subit les jours suivants

un traitement comprenant Phénergan et oxyde jaune de mercure. Ces médicaments demeurent sans effet sur la blépharite.

Le 5-12-1949, première injection intra-musculaire d'extrait de sangsue. Dans les 24 heures qui suivent, la chienne présente de l'abrutissement et de l'anorexie.

Le 6-12-1949, le 7, le 8, injection quotidienne. A cette date le prurit a disparu. Les dépilations persistent sur le bord des paupières.

La cinquième injection est pratiquée et ne sera suivie d'aucun trouble. Le bord palpébral ne porte plus aucun signe d'inflammation.

⁂

Observation VII

Chien de 4 ans, format Berger allemand à M. A..., à Toulouse, dont les lésions d'eczéma récidivent depuis un an après les traitements locaux entrepris. Chaque récidive s'accompagne d'un retour de prurit.

Le 5-1-1950, il présente une lésion sèche occupant la région lombaire. La peau est couverte de pellicules avec quelques croûtes d'hyperkératose. Le prurit est généralisé. Nous pratiquons une injection intra-musculaire de 1 cc. d'Hirudex.

Le 6-1-1950, deuxième injection. Aucune réaction locale ni générale n'a été observée.

Le 7, le prurit a cessé,

Le 8, quatrième injection. Les croûtes d'hyperkératose ont disparu. Le chien ne cherche plus à se gratter.

Trois mois plus tard environ, un nouveau traitement à l'hirudex est commandé par le prurit qui cesse après trois injections.

***

Observation VIII

Chien Setter irlandais à M. P..., à Toulouse.

Le prurit remittent dont souffre cet animal âgé de 4 ans, depuis 3 mois s'est localisé en région scrotale et péri-oculaire. Le 17-1-1950, nous constatons une forte irritation du bord palpébral et la peau du scrotum apparaît épaissie, plissée, congestionnée, suintante. Le traitement à l'Hirudex est institué en même temps qu'un traitement local (pommade à l'oxyde jaune de mercure, pommade à l'ichtyol, résorcine, oxyde de zinc).

Le 18-1-1950, première injection sans réactions consécutives.

Le 19, deuxième injection suivie d'une exacerbation du prurit.

Le 20, troisième injection. L'animal se gratte mais apparaît beaucoup plus calme.

Le 21, quatrième injection. Le prurit a cessé. L'appétit est bon.

Le 23, la peau du scrotum, assouplie, ne suinte plus. L'inflammation du bord palpébral a nettement régressé.

Le 27, le prurit reparaît et se manifeste chaque jour avec une intensité croissante. Les lésions ne tardent pas à s'aggraver.

Deux injections d'extrait de sangsue calment à nouveau l'animal. On note une amélioration comparable à celle qui avait suivi le premier traitement ; et un mois et demi plus tard, le chien n'avait présenté aucun prurit ni aucune lésion eczémateuse.

⁂

Observation IX

Chat de gros format, âgé de 2 ans à M. L..., à Toulouse.

Lésions d'eczéma sur la partie supérieure du cou. La peau est à ce niveau couverte d'un exsudat séro-sanguinolent en partie concrété qui agglutine les poils.

Le 9-1-1950, une première injection (1/3 cc.) n'entraîne aucune réaction.

Le 10-1-1950, deuxième injection (1/2 cc.)

Le 11, troisième injection (1 cc.) L'état général de l'animal n'est nullement affecté par cette dose qui paraissait un peu forte. Les lésions, nettement asséchées sont couvertes de croûtes sous lesquelles le pus s'est accumulé. Nous associons un traitement local à l'extrait de sangsue dans le but d'éliminer les concrétions.

Le 12, quatrième injection intra-musculaire. Les lésions ne suintent pas et régressent. Application de pommade à l'oxyde de zinc.

Le 13, cinquième injection. Le chat quitte les hôpitaux, en bon état ; la guérison peut être espérée.

Un mois plus tard, le chat reparaît à la consultation avec une fourrure souillée par les exsudations de la peau au niveau du cou. Un nouveau traitement à l'hirudex demeure sans résultat.

***

Observation X

Chienne format Berger allemand, de 4 ans, à M. G..., à Toulouse.

Eczéma ayant récidivé trois fois après divers traitements locaux. L'animal présente au niveau de la cuisse gauche une plaque dépilée grande comme la paume de la main. Le derme saignant est l'objet d'un prurit très accusé.

Le 23-1-1950, première injection d'Hirudex. Le chien conserve sa gaieté ainsi qu'un appétit normal.

Le 24-1-1950, deuxième injection.

Le 25-1-1950, troisième injection.

Le 26, la plaie ne suinte plus et le prurit a cessé. Quinze jours plus tard, la peau est régénérée, le poil commence à repousser.

Le 15 mai 1950, le chien souffre de plaies eczémateuses localisées au niveau des ars qui suintent abondamment. Cinq injections d'extrait de sangsue jugulent le prurit et permettent le tarissement des excrétions.

Observation XI

Chienne de 18 mois de format moyen à M. L..., à Toulouse. Cet animal, depuis une semaine, présente une lésion d'eczéma suintant occupant la région du flanc gauche. Le léchage continuel ne fait qu'aggraver le mal qui a tendance à s'étendre. L'analyse de l'urine ne met en évidence aucun élément anormal.

Cinq ampoules d'Hirudex injectées par voie intramusculaire (1 ampoule par jour) amènent une guérison spectaculaire. La cicatrisation est nettement amorçée à la fin de ce traitement.

⁂

Observation XII

Chienne Loulou noire de 10 ans à M. B..., à Toulouse.

Cet animal eczémateux depuis quatre ou cinq ans a présenté des lésions intermittentes qui ont résisté aux divers traitements locaux entrepris.

Le 13-1-1950, nous constatons une grande plaque dépilée occupant toute la région lombaire. La peau apparaît épaissie, durcie, craquelée, excoriée par endroit et l'animal se gratte sans rémissions. Nous pratiquons une première injection d'extrait de sangsue (1 cc.)

Le 14-1-1950, deuxième injection. La chienne s'est montrée abrutie après la première intervention.

Le 18-1-1950, troisième injection. Le prurit demeure démentiel.

Le 19-1-1950, quatrième injection. L'animal a refusé de s'alimenter durant la journée et son abrutissement explique vraisemblablement la sédation du grattage.

Le 20, cinquième injection.

Un mois plus tard environ, le malade est présenté de nouveau à la consultation. Le traitement à l'extrait de sangsue a échoué.

***

Observation XIII

Chat de 4 ans à Madame M..., à Toulouse.

Plaques d'eczéma syphiloïde à la face interne de la cuisse droite et à la base de la queue. Les plaies apparaissent humidifiées par le suintement séreux et la salive de l'animal qui se lèche frénétiquement.

Le 25-1-1950, nous commençons un traitement à l'Hirudex qui comportera 5 injections de 1 cc. pratiquées par voie intra-musculaire à raison d'une ampoule chaque jour.

Dès la troisième injection, le suintement s'est considérablement atténué. Le chat ne se lèche que rarement et il paraît beaucoup plus gai, déclare sa propriétaire.

Le 27, quatrième injection.

Le 29, cinquième injection. La peau a retrouvé son aspect normal.

Le chat est ramené à la consultation un mois et demi plus tard pour une affection sans rapport avec son eczéma. Le traitement à l'Hirudex a donné pleine satisfaction.

Observation XIV

Chienne âgée de 2 ans 1/2, de gros format, présentant une plaque eczémateuse grande comme la paume de la main sur la partie supérieure du cou. Il s'agit d'une lésion suintante et prurigineuse.

Cet animal subit le traitement à l'Hirudex sans présenter la moindre réaction locale ou générale.

Les deux premières injections pratiquées les 15 et 16 février 1950 amènent la sédation du prurit.

Le malade reçoit néanmoins trois nouvelles doses de 1 cc. en même temps que nous enregistrons une amélioration progressive.

Pendant 2 mois, l'animal n'a présenté aucune récidive.

***

Observation XV

Chien de format moyen âgé d'un an et demi et présentant une lésion d'eczéma suintant à la base de la queue. La zone dépilée déborde sur la région lombaire ; elle est le siège d'un prurit très accusé. Le traitement et l'évolution de l'affection peuvent étroitement se superposer à ce que nous avons noté dans l'observation XIV.

***

Observation XVI

Chien Danois âgé de 9 ans, à M. B..., à T...

Cet animal, hospitalisé le 8 mars 1950 est atteint d'eczéma généralisé. Les lésions de grattage signent un pru-

rit qui siège au niveau de tout le corps. La peau a perdu sa souplesse et s'est couverte de pellicules abondantes.

L'urine se révèle légèrement albumineuse et riche en pigments biliaires.

Le chien reçoit chaque jour une injection d'Hirudex (2 ampoules) pratiquée par voie intra-musculaire et répétée pendant 5 jours.

L'amélioration est nette à la quatrième injection. Nous constatons notamment l'assouplissement de la peau et la sédation du prurit.

Après une observation de quelques jours, nous constatons une rechute qui justifie un nouveau traitement à l'extrait de sangsue. Celui-ci demeure sans résultat.

⁂

Observation XVII

Chien Loulou blanc, 4 ans, souffrant depuis quelques mois, d'insuffisance hépatique. Il présente un prurit généralisé sans lésion cutanée.

Cet animal a subi il y a un an environ, un traitement au Néo-Antergan destiné à combattre le grattage et qui a été suivi d'une amélioration notable pendant 2 mois.

Cinq injections intra-musculaires d'Hirudex (1 cc.) sont parfaitement supportées mais ne déterminent aucun changement immédiat sur les caractères du prurit.

Quinze jours plus tard, le grattage cesse spontanément. Durant les 2 mois suivants, le chien ne souffre que de ses troubles hépatiques.

Observation XVIII

Chien 2 ans, braque pie-noir, à M. C... à T..., présentant depuis 2 mois des lésions eczémateuses. L'analyse de l'urine a révélé la présence d'albumine et de pigments biliaires. Un traitement général a été institué sans résultat (sérum glucosé, paquets alcalins, phénergan).

Des applications locales de pommade effectuées simultanément n'ont amené qu'une amélioration temporaire (laccoderme à la stovaïne, pommade soufrée, pommade à la pénicilline).

Lorsque nous entreprenons le traitement à l'Hirudex, les lésions se répartissent en petites plaques suintantes sur le cou, les lombes, le thorax.

Nous pratiquons cinq injections d'extrait de sangsue sans résultat.

***

Observation XIX

Cheval de trait de 7 ans présentant aux quatre membres des lésions rebelles d'eczéma.

L'analyse du sang révèle une cholestérolémie et un taux de polypeptides normaux.

Cet animal reçoit par voie intra-musculaire, 15 cc.

d'Hirudex. Cette injection détermine l'apparition d'un énorme œdème semblable à ceux observés dans l'observation VIII.

Bien que le prurit ait cessé après cette injection, les importantes réactions locales observées à deux reprises paraissent contre-indiquer l'emploi de l'extrait de sangsue chez le cheval.

N°	SUJET	MALADIE	OBSERVATIONS
I	Chien	Autophagie	Animal sacrifié en bonne voie de guérison
II	Chien	eczéma sec dorso-lombaire	Guérison durable
III	Chienne	eczéma suintant	Guérison immédiate, animal non suivi
IV	Cheval	eaux aux jambes	Amélioration passagère
V	Chien	eczéma suintant	Echec
VI	Chienne	blépharite rebelle	Guérison
VII	Chien	eczéma sec dorso-lombaire	Guérison, récidive jugulée
VIII	Chien	eczéma suintant scrotal et péri-oculaire	Guérison après récidive
IX	Chat	eczéma suintant au cou	Amélioration passagère, récidive non guérie
X	Chienne	eczéma suintant	Deux accès successifs suivis de guérison
XI	Chienne	eczéma suintant au flanc	Guérison spectaculaire
XII	Chienne	eczéma lombaire rebelle très prurigineux	Echec
XIII	Chat	eczéma syphiloïde	Guérison durable
XIV	Chienne	eczéma suintant au cou	Guérison durable
XV	Chien	eczéma généralisé	Guérison durable
XVI	Chien	eczéma généralisé	Amélioration passagère récidive non guérie
XVII	Chien	prurit généralisé sans lésions cutanées	Guérison survenue 15 jours après le traitement
XVIII	Chien	eczéma suintant	Echec
XIX	Cheval	eczéma rebelle aux quatre membres	Guérison après apparition d'un énorme œdème

CONCLUSION

Il se dégage de notre expérimentation :

1° Que l'Hirudex ne saurait être indiqué chez le cheval en raison des impressionnantes réactions locales qu'il détermine, bien que sur deux cas traités, nous ayions enregistré une nette amélioration.

2° En dehors de cette espèce, nous avons pu observer les effets thérapeutiques de l'extrait de sangsue dans certaines affections du chien et du chat.

Ce médicament se révèle à lui seul capable de guérir certains eczémateux. Cela semble faire la preuve qu'il existe bien des eczémas d'origine allergique.

3° L'association d'un traitement local est nécessaire dans d'autres cas. L'Hirudex semble jouer dans ce cas, un simple rôle d'antiprurigineux.

4° Nous avons enregistré un pourcentage assez important de récidives qui ont cédé le plus souvent à de nouvelles injections du produit hirudiné. Il semble que ces cas rebelles seraient justiciables d'un traitement assidu qui comporterait une injection mensuelle d'une ou deux ampoules du médicament.

5° Le pouvoir anti-prurigineux de l'extrait de sangsue se montre légèrement inférieur à celui du Phénergan mais le traitement hirudinique réussit parfois où avaient échoué les A. H.

Cela tient sans doute :

a) au fait que l'extrait de sangsue considéré par certains comme un anti-histaminique est, croyons-nous, essentiellement un « antiacétylcholique ».

b) à la possibilité d'existence de formes allergiques d'eczéma ressortissant plutôt à une libération locale d'acétylcholine, qu'à une imprégnation d'histamine, tant il est vrai que les eczémas d'origine allergiques peuvent être occasionnés par des médiateurs chimiques différents.

6° Notons enfin que l'intérêt de l'Hirudex se trouve accru par son absence de toxicité pour les petites espèces et tout particulièrement pour le chat.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur,*
BRIZARD.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*
P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
VINCENT.

Vu : *Le Doyen*
BRUSTIER.

Vu et permis d'imprimer
Toulouse, le 31 mars 1951
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université
BRUSTIER.

BIBLIOGRAPHIE

AUGUSTINUS. — *Thèse* Lyon 1945.

AUTECHAUD (M.) — *Thèse* Toulouse 1949.

BIARD. — *Thèse* Toulouse 1945.

BRIZARD (A.) — *Cours Magistral.*

CHAVANCE. — *Revue de Patho comparée,* oct. 1948, 562.

CARLUER. — *Thèse* Paris, 1940.

DARRASPEN. — Cours Magistral.

DURAND (P.) et VIARD (P.) — *Presse méd.*, 8 mai 1948, n° 28.

FAICOURT. — *Thèse* Alfort 1938. Presse méd., 3 avril 1958, n° 20, 256.

FELDBERG et SCHLIFF. — 1 *Springer*, Berlin, 1930.

FINZI (G.) — *Revue méd. vét.* 1948, 11, 362.

FLORIO (R.) — *Revue méd. vét.* 1946, 9, 380.

— *Revue de patho compar.*, séance du 9-12-1947-1948, n° 601, 524.

— *Rev. méd. vét.* 1937, 561.

GODFRAIN (J.C.) — *Rev. méd. vét.* 1946, 3, 112.

GUILHON (J.) — *Bull. Soc. Vét.* 1948, 116.

HALPERN. — *Journées de méd. de Lyon* 1942, 409.
— *Arch. int. Pharm. et Thérapie* 1947, 74, 324.

MAIGNON. — *Thèse* Alfort 1932. *Rec. méd. vét.* 1941, 223.

MARTIN (J.K.) — *Analyse* in *What's New*, 1984, n° 125, 8.

MARTIN, DARRASPEN, BRIZARD, FLORIO. — *Rev. méd. vét.* 1941, 223.

MARTIN, BRIZARD, FLORIO. — *Rev. méd. vét.* 1937, 561.

MORHARDT (P.F.) — *Presse méd.* 1949, n° 62, p. 882.

PARROT. — *Presse méd.* 1942, 771.

PELLERAT. — *Revue de patho. comparée* 1948, 544.

PELLERAT et BADEL. — *Journées méd. de Lyon* 1948, 510.

PINAQUY. — *Thèse* Toulouse 1949.

POPOFF. — *Thèse* Toulouse 1944.

RAWSON. — *Journal of the American Véterinary Médical Association*, April 1949.

SANTI (P.), MOREL (A.) et JOSSERAND (A.) — *Presse Méd.* 1946, 23, 217.

SAURAT. — *Cours Magistral.*

STRAUB (A.M.) — *Thèse doct. Sciences*, Paris, 1939.

VICARD (A.) — *Bull. Soc. Vét. Prat.* 1947, n° 5, 229.

WALDBOTT (G.L.) — *J. Méd. Ass.*, 1947, 135, 207.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

I. - L'HISTAMINE 11

A. Généralités 11

B. Propriétés physiologiques et pharmacodynamiques 13

C. Propriétés pathologiques 16

II. - LES A. H. DE SYNTHÈSE 23

Action des A. H. de synthèse 24

Indications cliniques 25

Posologie et voie d'administration des A.H. 27

III. - L'EXTRAIT DE SANGSUE 30

A. Etats allergiques et hirudinothérapie .. 30

B. Essais d'interprétation 31

1° Extrait de sangsue et protéinothérapie 32

2° Propriétés anticoagulantes et action anti-anaphylactiques . .. 32

3° Action antispasmodique et antihistaminique 32

4° Extrait de sangsue et acétylcholine 35

C. Mode d'action de l'extrait de sangsue .. 38

D. Indications. Mode d'emploi 38

E. Posologie. Tolérance. Toxicité 39

IV. - Essais thérapeutiques 41

V. - Conclusions 59

Bibliographie 61

Table des matières 63